

明 細 書

生体留置用ステント

技術分野

- 5 本発明は血管増殖過剰病の予防または治療に用いる医療用の生体留置用ステントに関する。

背景技術

- 10 現在、我々が直面する重大な健康上の問題のひとつに動脈硬化による血管狭窄が存在する。その治療方法として、血管内で小型バルーンを拡張させ治療する血管形成術（P T A、P T C A）が低侵襲治療法として広く行なわれている。しかし、この治療法の場合、高い確率で繰り返し狭窄（再狭窄）が生じる。この再狭窄率を低減する手法として、アテレクトミー、レーザー治療、放射線治療などが試みられており、他の方法としてはステントを留置する手技が近年
- 15 普及している。

- 20 ステントは、血管あるいは他の生体内管腔が狭窄もしくは閉塞することによって生じる様々な疾患を治療するために、その狭窄もしくは閉塞部位を拡張し、その管腔サイズを維持するためにそこに留置する医療用具として主に用いられるものであって、金属や高分子からなるものが一般的である。ステントは一般的には、血管内にカテーテルによって挿入され、血管内腔の機械的支持を行なうために動脈壁の不健全な部分と接触するように拡張される。ステント留置術により再狭窄の発生頻度を有意に低減することが示されているが、まだなお高い確率で再狭窄を引き起こしているのが現状である。例えば、心臓冠動脈を挙げると、ステント留置術を実施しても、約20から30%の頻度での再狭窄
- 25 発生が報告されている。この再狭窄には生物学的な血管損傷、ステント留置による血管損傷から誘発される場合がある。血管損傷から誘発される典型的な血

管狭窄・再狭窄は内膜平滑筋細胞の増殖に起因していると考えられている。血管損傷に続いて平滑筋細胞の増殖が開始され、次に平滑筋細胞が内膜へ移行する。次いで内膜における平滑筋細胞が、基質沈着を伴って増殖し、内膜肥厚を生じる。またT細胞、マクロファージ等も内膜へ移行すると考えられている。

- 5 このようなステント留置後の再狭窄発生を低減すべく、種々の工夫が検討されている。

従来のステントはステンレススチールやタンタリウムといった金属が用いられてきたが、例えば特許文献1に示されるような、形状記憶性質のある高分子製のステントといったものも検討されている。形状記憶性質のある高分子製の

10 ステントであれば、確かに狭窄部でこの高分子製ステントを拡張することが可能であるが、拡張サイズの調整が難しく、またすべて樹脂でできているため狭窄血管を保持する強度が不足し、血管を長期にわたり保持することが難しいといった問題や、曲げに対して脆いといった問題、さらには長期にわたる高分子の分解・溶出といった問題が存在した。

- 15 さらに特許文献2では生分解性高分子からステントを作製することが提案されている。また特許文献3でも同じく生分解性高分子からステントを作製することが提案されており、特に、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、乳酸－グリコール酸共重合体からなるステントが開示されている。このような生分解性高分子からステントを作製することで、ステントを体内に埋入
- 20 後一定期間でステントが分解され完全に消失するため、長期にわたる高分子からの分解・溶出といった問題は解決された。しかし、ステント強度が不足する問題、曲げに対して脆いといった問題は解決されないまま残った。さらに生分解性高分子は、製造・加工時にも分解が進むため、すべてが生分解性高分子から作製されるステントでは、実際に使用される時のステントの強度にバラツキ
- 25 が大きく、またステント強度の観点から、製造から使用までの有効期限を短くせざるを得なかった。また、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA

）、乳酸－グリコール酸共重合体等は、優れた生体適合性を有する反面、その分解時に周辺組織に炎症を惹起することも知られるため、ステントの材料として使用する場合には使用量をできるだけ少なく抑えることが重要となる。すべてが生分解性高分子から作製されるステントではステント強度を維持するために生分解性高分子の使用量を抑えることが困難である点などが上述した従来技術の問題点であった。

そこで、ステントに閉塞を制限する薬剤を被覆し、再狭窄率低減を狙う試みが提案されている（例えば特許文献4）。閉塞を制限する薬としては、抗凝固薬、抗血小板物質、抗菌薬、抗腫瘍薬、抗微生物薬、抗炎症薬、抗物質代謝薬、免疫抑制剤、等の多数の薬剤が検討されている。免疫抑制剤に関して挙げると、シクロスポリン、タクロリムス（FK-506）、シロリムス（ラパマイシン）、マイコフェノレートモフェチル、およびそれらのアナログ（エバロリムス、ABT-578、CCI-779、AP23573等）、をステントに被覆し、再狭窄を低減する試みが提案されている。具体的な例では、例えば特許文献5では免疫抑制剤で知られるシロリムス（ラパマイシン）を被覆したステントが開示され、例えば特許文献6では抗腫瘍薬であるタキソール（パクリタキセル）を被覆したステントが開示されている。さらには、例えば特許文献7、および特許文献8では、タクロリムス（FK-506）を被覆したステントが開示されている。

タクロリムス（FK506）は、CAS番号104987-11-3の化合物であり、例えば特許文献9で開示されている。タクロリムス（FK506）は細胞内のFK506結合蛋白（FKBP）と複合体を形成して、主として分化・増殖因子であるIL-2やINF- γ などのサイトカインのT細胞からの産生を阻害すると考えられ、臓器移植時の拒絶反応や自己免疫疾患の予防剤または治療薬として使用しうることがよく知られている。またタクロリムス（FK506）は、ヒト血管細胞の抗増殖性を有することが確認されている（非特

許文献 1)。

薬剤を担持する方法として、特許文献 4 ではポリマーを用いて薬剤を担持することが開示されており、生分解性のポリマーを用いることも開示されている。特許文献 10 にも、生分解性ポリマーを用いることが開示され、ポリ乳酸等のポリマーが具体的に挙げられている。

しかし、上述のような薬剤コーティングスtentを用いてもなお狭窄率が高い頻度で発生するのが現状であり、さらに狭窄率を低減させることが望まれている。

〔特許文献 1〕 特開平 3-21262 号公報

10 〔特許文献 2〕 特開平 5-103830 号公報

〔特許文献 3〕 特開平 9-308693 号公報

〔特許文献 4〕 特表平 5-502179 号公報

〔特許文献 5〕 特開平 6-009390 号公報

〔特許文献 6〕 特表平 9-503488 号公報

15 〔特許文献 7〕 WO 02/065947 号公報

〔特許文献 8〕 EP 1254674 号公報

〔特許文献 9〕 特開昭 61-148181 号公報

〔特許文献 10〕 特表平 5-509008 号公報

〔非特許文献 1〕 Paul J. Mohacsi MD, et al. The Journal of Heart
20 and Lung Transplantation May 1997 Vol.16 No.5 484-491

発明の開示

これらの状況を鑑み本発明が解決しようとするところは、従来の生体留置用ステントの問題点を解決し、生体留置用ステントにおいて生じる繰り返し狭窄
25 (再狭窄) 率を低減することが可能な生体留置用ステントを提供することである。

上記の課題の解決のために本発明者らが鋭意検討した結果、略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸ーグリ
5 コール酸共重合体を有することを特徴とする生体留置用ステントを発明するに至った。ここで、前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸ーグリ
コール酸共重合体を有することが好ましく、更に前記ステントの外表面、内
表面および側表面の略全面に乳酸ーグリコール酸共重合体を有することがより
好ましい。

10 また、前記乳酸ーグリコール酸共重合体の重量平均分子量が5,000以上、130,000以下であることが好ましく、前記乳酸ーグリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モ
ル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。

15 さらに、前記ステントが有する乳酸ーグリコール酸共重合体の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることがさらに好ましい。

また、さらに本発明者らが鋭意検討した結果、略管状体に形成され、かつ略
20 管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の基材を含む
ステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸ーグリコール酸共
重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする生体留置用ステントを発明する
に至った。ここで、前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸ーグ
リコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することが好ましく、更に前記ステント
25 の外表面、内表面および側表面の略全面に乳酸ーグリコール酸共重合体と免疫
抑制剤を有することがより好ましい。

また、前記乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量が5,000以上、130,000以下であることが好ましく、前記乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。

また、前記免疫抑制剤はタクロリムス（FK-506）、シクロスポリン、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログであることが好ましく、タクロリムス（FK-506）であることがさらに好ましい。

10 さらに、前記ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることがさらに好ましい。

また、前記乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比が、乳酸－グリコール酸共重合体が30重量%以上、80重量%以下であり、免疫抑制剤が20重量%以上、70重量%以下であることが好ましく、乳酸－グリコール酸共重合体が40重量%以上、70重量%以下であり、免疫抑制剤が30重量%以上、60重量%以下であることがさらに好ましい。

また、前記ステント表面に乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有する内層を有し、前記内層の外面に乳酸－グリコール酸共重合体のみからなる外層を有してもよい。

本発明にかかる生体留置用ステントは、生体内で非分解性の材料を含むステントであり、更に前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体を、あるいは前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を備えているため、従来の生体留置用ステントにおいて

生じる狭窄、再狭窄の発生率を低減させることが可能である。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明に係るステントの展開図である。

5 第2図は、本発明に係るステントの模式図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明に係るステントの実施形態について説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

- 10 本発明の代表的な一つの形態は、略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体を有することを特徴とする生体留置用ステントとの形態をとるが、例えば、ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体をコーティングして形成
- 15 することができる。さらに、ステントの外表面、内表面、側表面の略全面に乳酸－グリコール酸共重合体をコーティングすることが望ましい。このようにステントの全ての表面を乳酸－グリコール酸共重合体でコーティングすることにより、ステント全体に血小板が付着し難く、周辺組織に対する刺激を低減させることが可能となる。また、ステントの一部の表面のみにコーティングした場合
- 20 合には、コーティングした部分においてのみ選択的に同様の作用が生じることが期待できる。特にステントの外表面にコーティングした場合には、血管内壁に直接接触して血管内壁に対し直接作用させることが可能となると考えられる。また、特にステントの内表面にコーティングした場合には、血管内を流れる血液を介して比較的広い範囲に作用させることが可能となると考えられる。
- 25 本発明の代表的なもう一つの形態は、略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステント

であり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする生体留置用ステントとの形態をとるが、例えば、ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤をコーティングして形成することができる。さらに、ステントの外表面、内表面、側表面の略全面に乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を有することが好ましい。このようにステントの全ての表面に乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤をコーティングすることで、ステント全体に血小板が付着しにくく、周辺組織に対する刺激を低減させることが可能となる。また、ステントの一部の表面のみに乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤をコーティングした場合には、コーティングした部分においてのみ選択的に同様の作用が生じることが期待できる。特にステントの外表面にコーティングした場合には、血管内壁に直接接触して血管内壁に対し直接作用させることが可能となると考えられる。また、特にステントの内表面にコーティングした場合には、血管内を流れる血液を介して比較的広い範囲に作用させることが可能となると考えられる。

本発明における生体内で非分解性の材料（尚、本願で用いる生体内で非分解性の材料とは、厳密に生体内で分解しないことを要求するものではなく、比較的長期間にわたり形状を維持することが可能であれば足りるものとする。以下、本発明における生体内で非分解性の材料が形成する部分を表す言葉として、基材という表現を用いることがある。）としては、ステンレススチール、Ni－Ti合金、Cu－Al－Mn合金、タンタリウム、Co－Cr合金、イリジウム、イリジウムオキシサイド、ニオブ等の金属材料が好適に使用される。ステントの基材の作製は、当業者が通常作製する方法と同様に、筒状の金属材料チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製することが可能である。しかし、作製方法はこの方法に限定されず、エッチングによる加工方法や、平板金属をレーザーカットしてから丸めて溶

接する方法、金属ワイヤーを編みこむ加工方法等の手法も可能である。また、本発明における生体内で非分解性の材料は金属材料に限定されず、ポリオレフィン、ポリオレフィンエラストマー、ポリアミド、ポリアミドエラストマー、ポリウレタン、ポリウレタンエラストマー、ポリエステル、ポリエステルエラストマー、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリエーテルエーテルケトン等の高分子材料、セラミック、ハイドロキシアパタイト等の無機材料も使用され得る。これらの高分子材料や無機材料を用いたステントの基材の作製方法は、本発明の効果を制限するものではなく、それぞれの材料に適した加工方法を任意に選択することができる。尚、本願発明のステントは非分解性の材料を含んでいる為、ステント強度が不足することを防止でき、更に実際に使用される時のステントの強度のバラツキを低減することができるが、更に非分解性の材料をステントの骨格を構成する様に配置しておくことがより好ましい。

乳酸-グリコール酸共重合体のみを含む本発明の代表的な一つの実施形態においては、前記乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量は5,000以上、130,000以下であることが好ましい。また、前記乳酸-グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比は、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。また、上記範囲の中で重量平均分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸-グリコール酸共重合体の生分解速度を制御することが可能となり、低い再狭窄率が実現される。

重量平均分子量が5,000以上、130,000以下でかつ乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下の範囲にある乳酸-グリコール酸共重合体を有することで、組織刺激性、分解速度等のバランスから、ステント内および周辺の再狭窄を低く抑えることが出来、これは乳酸-グリコール酸共重合体を有さないステントと比較して顕著である。また、上記範囲の中で重量平均

分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸－グリコール酸共重合体の生分解速度を制御することが可能となり、低い再狭窄率が実現される。

5 ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体の重量は、ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、さらに好ましくはステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下である。ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体の重量は、少なすぎるとその効果が薄く、乳酸－グリコール酸共重合体を有さない場合とほぼ変わらない再狭窄率となる。逆に多すぎると、ステント全体を乳
10 酸－グリコール酸共重合体のみで形成した時と同様に、乳酸－グリコール酸共重合体の分解に伴う炎症反応が過剰となるため、再狭窄率を相対的に増大させる結果となる。上述のとおり、ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体の重量をステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、再狭窄率は乳酸－グリコール酸共重合体を有さない場合
15 と比して低下し、ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体の重量をステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、その効果はさらに顕著となる。

乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を含む本発明の代表的なもう一つの実施形態においては、前記乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量は
20 5,000以上、130,000以下であることが好ましい。また、前記乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比は、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることが好ましい。また、上記範囲の中で重量平均分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸－グリコール酸共重
25 合体の生分解速度を制御することが可能となり、ステントが有する免疫抑制剤を目的とする治療部位へ効率よく移行させることができる。このことにより、

極めて低い再狭窄率が実現される。

重量平均分子量が 5,000 以上、130,000 以下でかつ乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が 50 モル%以上、85 モル%以下、グリコール酸が 15 モル%以上、50 モル%以下の範囲にある乳酸-グリコール酸共重合体を
5 基材が有することで、組織刺激性、分解速度等のバランスから、ステント内および周辺の再狭窄を低く抑えることが出来、これは乳酸-グリコール酸共重合体を有さないステントと比較して顕著である。また、上記範囲の中で重量平均分子量や乳酸とグリコール酸のモル比をコントロールすることで乳酸-グリコール酸共重合体の生分解速度を制御することが可能となり、ステントが有する
10 免疫抑制剤を目的とする治療部位へ効率よく移行させることができる。このことにより、極めて低い再狭窄率が実現される。

前記免疫抑制剤としては、タクロリムス (FK-506)、シクロスポリン、シロリムス (ラパマイシン)、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログ (エバロリムス、ABT-578、CCI-7
15 79、AP23573 等) が使用されるが、タクロリムス (FK-506) が特に好ましく使用される。

ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量は、ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、さらに好ましくはステントの軸方向単位長さ当たり、
20 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下である。ステントが有する乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量は、少なすぎるとその効果が薄く、乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を有さない場合とほぼ変わらない再狭窄率となる。逆に多すぎると、高容量の免疫抑制剤を治療部位へ移行可能なものの、ステント全体を乳酸-グリコール酸共重合体のみで形成した時と同
25 様に、乳酸-グリコール酸共重合体の分解に伴う炎症反応が過剰となるため、再狭窄率を相対的に増大させる結果となる。上述のとおり、ステントが有する

乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量をステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、再狭窄率は乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を有さない場合と比して低下し、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下とすることで、その効果はさらに
5 顕著となる。

乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比は、乳酸－グリコール酸共重合体が30重量%以上、80重量%以下であり、免疫抑制剤が20重量%以上、70重量%以下範囲にあることが好ましく、乳酸－グリコール酸共重合体が40重量%以上、70重量%以下であり、免疫抑制剤が30重量%以上、60重量%以下であることがさらに好ましい。乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の比率は、免疫抑制剤の放出速度、免疫抑制剤を担持できる量に影響することからステント内狭窄率に与える影響は大きい。乳酸－グリコール酸共重合体が30重量%未満、免疫抑制剤が70重量%より多い場合、ステントに担持できる免疫抑制剤の量は相対的に多くなるが免疫抑制剤の放出
10 速度が速く、長期間にわたって薬剤を徐放させることが困難になり、再狭窄を十分に抑制することができない。また、乳酸－グリコール酸共重合体が80重量%より多く、免疫抑制剤が20重量%未満の場合、長期にわたって免疫抑制剤を徐放させることは可能であるが、免疫抑制剤の担持量は相対的に少なくなる。再狭窄を抑制するために十分な免疫抑制剤を担持させる場合、乳酸－グリ
15 コール酸共重合体の量が極めて大きくなるため、乳酸－グリコール酸共重合体の分解に伴う炎症反応が過剰となり、再狭窄率が高くなることが懸念される。

また、ステント表面に免疫抑制剤を含む乳酸－グリコール酸共重合体からなる内層を設け、前記内層の外面に乳酸－グリコール酸共重合体のみからなる外層を設けることで、免疫抑制剤の徐放性をさらに高めることが可能である。こ
20 の場合、外層の厚さや乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比を調整することで、免疫抑制剤の徐放性を制御できる。

ステントの基材に乳酸－グリコール酸共重合体を付与する方法は、乳酸－グリコール酸共重合体を溶媒に溶かし、溶液状態で基材に付着させた後、溶媒を除去する方法や、別途形成した乳酸－グリコール酸共重合体のフィルムを基材に貼り付ける等の各種方法が使用可能である。

- 5 乳酸－グリコール酸共重合体を溶液状態で基材に付着させる方法は、基材を溶液にディッピングする方法、溶液をスプレーにより基材に噴霧する等の各種の方法が使用可能である。溶液を調整する際に使用する溶媒は乳酸－グリコール酸共重合体の溶解性を有するものであれば、任意の溶媒が選択可能である。揮発性等を調整するために2つ以上の溶媒を用いた混合溶媒としても良い。また、
- 10 乳酸－グリコール酸共重合体の濃度も特に制限を受けず、付与後の表面性等を勘案して任意の濃度とすることができる。さらに、付与後の表面性を制御するために、溶液状態で基材に乳酸－グリコール酸共重合体を付着させる途中および／または付着させた後に余剰な溶液を除去しても良い。除去する手段としては、振動、回転、減圧等が挙げられ、これらを複数組み合わせても良い。
- 15 ステントの基材に乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を付与する方法は、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤を溶媒に溶かし、溶液状態で基材に付着させた後、溶媒を除去する方法や、免疫抑制剤のみを溶媒に溶かし、溶液状態で基材に付着させた後、溶媒を除去することで免疫抑制剤のみを付与させた後、乳酸－グリコール酸共重合体を溶液状態で付着させ、溶媒
- 20 を除去する方法、別途形成した免疫抑制剤を含有する乳酸－グリコール酸共重合体のフィルムを基材に貼り付ける方法、基材に免疫抑制剤のみを付与させた後、乳酸－グリコール酸共重合体のフィルムを貼り付ける方法等の各種方法が使用可能である。

- 25 乳酸－グリコール酸共重合体および／または免疫抑制剤を溶液状態で基材に付着させる方法は、基材を溶液にディッピングする方法、溶液をスプレーにより基材に噴霧する等の各種の方法が使用可能である。乳酸－グリコール酸共重

合体及び免疫抑制剤を同時に溶液状態で基材に付着させる場合、溶液を調整する際に使用する溶媒は乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の溶解性を有するものであれば、任意の溶媒が選択可能である。乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を別々に溶液状態で基材に付着させる場合、溶液を調整する際に使用する溶媒は乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤のいずれかの溶解性を有するものであれば、任意の溶媒が選択可能である。いずれの場合でも、揮発性等を調整するために2つ以上の溶媒を用いた混合溶媒としてもよい。また、乳酸－グリコール酸共重合体および／または免疫抑制剤の濃度も特に制限を受けず、付与後の表面性、免疫抑制剤の放出挙動等を勘案して任意の濃度とすることができる。さらに、付与後の表面性を制御するために、溶液状態で基材に乳酸－グリコール酸共重合体および／または免疫抑制剤を付着させる途中および／または付着させた後に余剰な溶液を除去しても良い。除去する手段としては、振動、回転、減圧等が挙げられ、これらを複数組み合わせても良い。

〔実施例〕

（実施例1）

ステントの基材は、当業者が通常作製する方法と同様に、ステンレス鋼（SUS 316L）の内径1.50mm、外径1.80mmの筒状チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製した。使用したステントの展開図を図1に、模式図を図2に示した。ステント長さを13mm、厚みを120μm、拡張後の公称径を3.5mmとした。ステントはバルーンエクспанダブルタイプと言われるもので、カテーテルの先端部付近にバルーンを備えたバルーンカテーテルを使ってステントを拡張・留置するタイプのものである。バルーンエクспанダブルタイプのステントは、バルーンカテーテルのバルーン部分に収縮された状態でセットされ、目的個所ま

でデリバリーされた後、バルーンを拡張することで拡張・留置される。

乳酸－グリコール酸共重合体（SIGMA社、乳酸／グリコール酸＝85／15、重量平均分子量90,000～126,000）をクロロホルム（和光純薬株式会社）に溶解させ、0.5wt%溶液を作製した。直径100 μ mの
5 ステンレス製ワイヤをステントの一端に固定し、他端を攪拌機に接続することで、ステントを長さ方向に鉛直に保持した。攪拌機を100rpmで回転させながら、ノズル径0.3mmのスプレーガンを用いて作製した溶液をステントに吹き付けることで溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエア圧力は0.15MPaと
10 した。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体の重量が3 μ g/mm（ステント1個当たり39 μ g）のステントを作製した。

（実施例2）

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体の重量を7 μ g/mm（ステント1個当たり91 μ g）とした以外
15 以外は実施例1と同様に作製した。

（実施例3）

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体の重量を6.5 μ g/mm（ステント1個当たり84.5 μ g）とした以外
20 には実施例1と同様に作製した。

（実施例4）

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体の重量を80 μ g/mm（ステント1個当たり1,040 μ g）とした以外
25 には実施例1と同様に作製した。

（実施例5）

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸－グリコー

ル酸共重合体の重量を $3.5 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $45.5 \mu\text{g}$)
とした以外は実施例1と同様に作製した。

(実施例6)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコー
5 ル酸共重合体の重量を $10 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $130 \mu\text{g}$) とし
た以外は実施例1と同様に作製した。

(実施例7)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコー
ル酸共重合体の重量を $32.5 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $423 \mu\text{g}$)
10 とした以外は実施例1と同様に作製した。

(実施例8)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコー
ル酸共重合体の重量を $40 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $520 \mu\text{g}$) とし
た以外は実施例1と同様に作製した。

15 (実施例9)

異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (和光純薬株式会社、乳酸/グリコール
酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $5,000$) を使用し、スプレー時間の調整
により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を
 $7 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $91 \mu\text{g}$) とした以外は実施例1と同様に
20 作製した。

(実施例10)

異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences 社、乳酸/
グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $12,000 \sim 16,500$) を
使用した以外は実施例9と同様に作製した。

25 (実施例11)

異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences 社、乳酸/

グリコール酸＝50／50、重量平均分子量16,500～22,000)を使用した以外は実施例9と同様に作製した。

(実施例12)

異なる乳酸－グリコール酸共重合体(SIGMA社、乳酸／グリコール酸＝50／50、重量平均分子量40,000～75,000)を使用した以外は実施例9と同様に作製した。

(実施例13)

異なる乳酸－グリコール酸共重合体(SIGMA社、乳酸／グリコール酸＝75／25、重量平均分子量90,000～126,000)を使用した以外は実施例9と同様に作製した。

(実施例14)

異なる乳酸－グリコール酸共重合体(SIGMA社、乳酸／グリコール酸＝65／35、重量平均分子量40,000～75,000)を使用した以外は実施例9と同様に作製した。

15 (実施例15)

ステントの基材は、当業者が通常作製する方法と同様に、ステンレス鋼(US316L)の内径1.50mm、外径1.80mmの筒状チューブをレーザーカットによりステントデザインにカットし、電解研磨を施すことで作製した。使用したステントの展開図を図1に、模式図を図2に示した。ステント長さを13mm、厚みを120μm、拡張後の公称径を3.5mmとした。ステントはバルーンエクспанダブルタイプと言われるもので、カテーテルの先端部付近にバルーンを備えたバルーンカテーテルを使ってステントを拡張・留置するタイプのものである。バルーンエクспанダブルタイプのステントは、バルーンカテーテルのバルーン部分に収縮された状態でセットされ、目的個所までデリバリーさせた後、バルーンを拡張することで拡張・留置される。

乳酸－グリコール酸共重合体(SIGMA社、乳酸／グリコール酸＝

85 / 15、重量平均分子量90,000~126,000)および免疫抑制剤(タクロリムス、藤沢薬品工業株式会社)をクロロホルムに溶解させ、それぞれの濃度がいずれも0.5wt%の溶液を作製した。直径100 μ mのステンレス製ワイヤをステントの一端に固定し、他端を攪拌機に接続することで、

5 ステントを長さ方向に鉛直に保持した。攪拌機を100rpmで回転させながら、ノズル径0.3mmのスプレーガンを用いて、作製した溶液をステントに吹き付けることで溶液をステントに付着させた。スプレーガンのノズルからステントまでの距離は75mm、吹き付け時のエア圧力は0.15MPaとした。吹き付け後に室温で1時間真空乾燥した。スプレー時間を調整し、基材の

10 軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が3 μ g/mm(乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤=50/50、ステント1個当たり39 μ g)のステントを作製した。

(実施例16)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を7 μ g/mm(ステント1個当たり

15 91 μ g)とした以外は実施例15と同様に作製した。

(実施例17)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を20 μ g/mm(ステント1個当たり

20 260 μ g)とした以外は実施例15と同様に作製した。

(実施例18)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を65 μ g/mm(ステント1個当たり

845 μ g)とした以外は実施例15と同様に作製した。

25 (実施例19)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコー

乳酸共重合体および免疫抑制剤の重量を $80 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $1,040 \mu\text{g}$) とした以外は実施例15と同様に作製した。

(実施例20)

異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (和光純薬株式会社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $5,000$) を使用し、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を $20 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $260 \mu\text{g}$) とした以外は実施例15と同様に作製した。

(実施例21)

10 異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $12,000 \sim 16,500$) を使用した以外は実施例20と同様に作製した。

(実施例22)

15 異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (Polysciences社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $16,500 \sim 22,000$) を使用した以外は実施例20と同様に作製した。

(実施例23)

20 異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA社、乳酸/グリコール酸 = $50/50$ 、重量平均分子量 $40,000 \sim 75,000$) を使用した以外は実施例20と同様に作製した。

(実施例24)

異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA社、乳酸/グリコール酸 = $65/35$ 、重量平均分子量 $40,000 \sim 75,000$) を使用した以外は実施例20と同様に作製した。

25 (実施例25)

異なる乳酸-グリコール酸共重合体 (SIGMA社、乳酸/グリコール酸 =

75/25、重量平均分子量40,000~75,000)を使用した以外は実施例20と同様に作製した。

(実施例26)

乳酸-グリコール酸共重合体濃度を0.5wt%、免疫抑制剤濃度を

- 5 1. 17wt%とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $14\mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $186\mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤=30/70)とした以外は実施例25と同様に作製した。

(実施例27)

- 10 乳酸-グリコール酸共重合体濃度を0.5wt%、免疫抑制剤濃度を0.75wt%とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $17\mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $217\mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤=40/60)とした以外は実施例25と同様に作製した。

15 (実施例28)

乳酸-グリコール酸共重合体濃度を0.5wt%、免疫抑制剤濃度を

- 0.21wt%とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $33\mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $433\mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤=70/30)とした以外は実施例25と同様に作製した。

(実施例29)

乳酸-グリコール酸共重合体濃度を0.5wt%、免疫抑制剤濃度を

- 0.125wt%とし、スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量を約 $50\mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント1個当たり $650\mu\text{g}$ 、乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤=80/20)とした以外は実施例25と同様に作製した。

(実施例 3 0)

免疫抑制剤としてシロリムス (S I G M A 社) を用いた以外は実施例 1 7 と同様に作製した。

(実施例 3 1)

- 5 免疫抑制剤としてシクロスポリン (日本チバガイギー株式会社) を用いた以外は実施例 1 7 と同様に作製した。

(実施例 3 2)

- 実施例 1 7 のステントを作製後、乳酸-グリコール酸共重合体 (S I G M A 社、乳酸/グリコール酸 = 8 5 / 1 5、重量平均分子量 9 0, 0 0 0 ~
10 1 2 6, 0 0 0) の 0. 5 w t % クロロホルム溶液をスプレーすることで、実施例 1 7 のステントの外面に免疫抑制剤を含まない乳酸-グリコール酸共重合体層 (基材の軸方向単位長さあたりの重量: $7 \mu\text{g}/\text{mm}$) を設けた。

(実施例 3 3)

- スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $1 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $13 \mu\text{g}$) とした以外
15 以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 3 4)

- スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $100 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $1,300 \mu\text{g}$
20) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

(実施例 3 5)

スプレー時間の調整により、基材の軸方向単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体の重量を $1.5 \mu\text{g}/\text{mm}$ (ステント 1 個当たり $19.5 \mu\text{g}$) とした以外は実施例 1 と同様に作製した。

- 25 (比較例 1)

乳酸-グリコール酸共重合体をコーティングしていない基材を比較例 1 とし

た。

(比較例 2)

乳酸-グリコール酸共重合体の替わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 1,600~2,400) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

(比較例 3)

乳酸-グリコール酸共重合体の替わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 325,000~460,000) を使用した以外は実施例 5 と同様に作製した。

10 (比較例 4)

乳酸-グリコール酸共重合体の替わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 1,600~2,400) を使用した以外は実施例 17 と同様に作製した。

(比較例 5)

15 乳酸-グリコール酸共重合体の替わりにポリ乳酸 (Polysciences 社、重量平均分子量 325,000~460,000) を使用した以外は実施例 17 と同様に作製した。

(ミニプタへの留置実験)

20 上述の各ステントを用いて、ミニプタ (クラウン、雌、月齢 8 から 12 ヶ月) へのステント留置実験を実施し、評価を行った。麻酔下でミニプタの右大腿動脈にシース (6 Fr) を挿入し、シースから挿入したガイディングカテーテル (6 Fr) の先端を左冠状動脈入口部にエンゲージさせた。ガイディングカテーテル経由で左冠状動脈前下行枝および左冠状動脈回旋枝へとステントをデリバリーした後、拡張・留置した。ガイディングカテーテルおよびシースを抜去した後、右大腿動脈を結紮し止血した。ステントを留置する部分は血管径が
25 約 2.80 mm の部位とし、ステント拡張径を 3.50 mm とすることで留置

部分におけるステント径／血管径の比を約 1.25 とした。血管径 2.80 mm の部位が選定できない場合には、ステントを拡張・留置する際のバルーン
の拡張圧力を変化させ、ステント径／血管径の比を約 1.25 とするように調整した。本実験においては、ステントの内径をステント拡張径と定義した。血管
5 径および血管走行上の問題により、左冠状動脈前下行枝あるいは左冠状動脈回旋枝にステントの拡張・留置が困難と判断された場合にはその部分へのステント留置を取りやめ、追加的に右冠状動脈に留置した。ミニプタ 1 頭あたりに留置するステントの数には制限を設けなかった。

留置実験を実施する前日より剖検日まで、アスピリン 330 mg/day、
10 チクロピジン 250 mg/day を混餌投与した。留置 1 ヶ月後にミニプタを安楽死させ心臓を摘出した。ステントを留置した冠状動脈を心臓より摘出し、10% 中性緩衝ホルマリン溶液中で浸漬固定した。樹脂包埋後、各ステントの中央部の切片を作製し、H. E. 染色（ヘマトキシリン・エオジン染色）、および E. V. G. 染色（エラスチカ・ワン・ギーソン染色）を行い、拡大観察
15 を実施した。評価項目として、各ステント断面の血管内腔面積（LA: Lumen Area）、血管内弾性板内側面積（IELA: Area within the Internal Elastic Lamina）を測定した。血管内腔面積（LA）および血管内弾性板内側面積（IELA）を用いて血管閉塞率を次式に従い算出した。実施例 1 から 32 および比較例 1
20 から 8 のそれぞれについて、各 3 個のステントの留置を行った。評価結果を表 1 から表 5 に示す。

$$\text{血管閉塞率 (\%)} = (1 - (\text{LA} / \text{IELA})) \times 100$$

（評価結果）

表 1

| | ステント軸方向単位長さあたりの重量 ($\mu\text{g}/\text{mm}$) | 乳酸/グリコール酸モル比 | 重量平均分子量 | 1ヶ月後の血管閉塞率 (%) |
|--------|---|--------------|-----------------|----------------|
| 実施例 1 | 3 | 85/15 | 90,000~126,000 | 48.1 |
| 実施例 2 | 7 | 85/15 | 90,000~126,000 | 42.2 |
| 実施例 3 | 6.5 | 85/15 | 90,000~126,000 | 40.7 |
| 実施例 4 | 8.0 | 85/15 | 90,000~126,000 | 45.6 |
| 実施例 5 | 3.5 | 85/15 | 90,000~126,000 | 45.7 |
| 実施例 6 | 10.0 | 85/15 | 90,000~126,000 | 44.3 |
| 実施例 7 | 32.5 | 85/15 | 90,000~126,000 | 41.5 |
| 実施例 8 | 40.0 | 85/15 | 90,000~126,000 | 46.2 |
| 実施例 9 | 7 | 50/50 | 5,000 | 49.8 |
| 実施例 10 | 7 | 50/50 | 12,000~16,500 | 44.4 |
| 実施例 11 | 7 | 50/50 | 16,500~22,000 | 41.7 |
| 実施例 12 | 7 | 50/50 | 40,000~75,000 | 44.6 |
| 実施例 13 | 7 | 75/25 | 90,000~126,000 | 38.9 |
| 実施例 14 | 7 | 65/35 | 40,000~75,000 | 49.3 |
| 実施例 33 | 1 | 85/15 | 90,000~126,000 | 63.1 |
| 実施例 34 | 100 | 85/15 | 90,000~126,000 | 58.4 |
| 比較例 1 | — | — | — | 66.8 |
| 比較例 2 | 7 | 100/0 | 1,600~2,400 | 57.2 |
| 比較例 3 | 7 | 100/0 | 325,000~460,000 | 59.0 |

表 2

| | 乳酸-グリ コール酸共 重合体重量 ($\mu\text{g}/\text{m}$) | 乳酸-グリ コール酸共 重合体/免疫抑制剤重量比 | | 乳酸-グリ コール酸共 重合体重量 (μg) | 免疫抑制剤 重量(μg) | ステント単 位長さ当た り総コーテ ィング重量 ($\mu\text{g}/\text{m}$) | 血管閉塞率 (%) |
|--------|---|--------------------------------|----------------|--|------------------------------|--|--------------|
| | | 乳酸-グリ コール酸 共重合体 (wt%) | 免疫抑制剤 (wt%) | | | | |
| 実施例 15 | 1.5 | 50 | 50 | 20 | 20 | 3 | 40.2 |
| 実施例 16 | 3.5 | 50 | 50 | 46 | 46 | 7 | 30.5 |
| 実施例 17 | 10.0 | 50 | 50 | 130 | 130 | 20 | 20.7 |
| 実施例 18 | 32.5 | 50 | 50 | 423 | 423 | 65 | 29.0 |
| 実施例 19 | 40.0 | 50 | 50 | 520 | 520 | 80 | 35.9 |
| 実施例 35 | 40.0 | 100 | 0 | 520 | 0 | 40.0 | 46.2 |
| 比較例 1 | — | — | — | — | — | — | 66.8 |

免疫抑制剤：タクロリムス（実施例 15 から 19）、なし（比較例 1 および実施例 35）

乳酸-グリコール酸共重合体：

組成比：乳酸/グリコール酸 = 85/15、重量平均分子量：90,000 ~ 126,000

表3

| | 乳酸-グリコール酸共重合体組成 | | | 血管閉塞率 (%) |
|--------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------|
| | 乳酸 (mol %) | グリコール酸 (mol %) | 重量平均分子量 | |
| 実施例 17 | 85 | 15 | 90,000~126,000 | 20.7 |
| 実施例 20 | 50 | 50 | 5,000 | 38.9 |
| 実施例 21 | 50 | 50 | 12,000~16,500 | 36.6 |
| 実施例 22 | 50 | 50 | 16,500~22,000 | 34.2 |
| 実施例 23 | 50 | 50 | 40,000~75,000 | 25.2 |
| 実施例 24 | 65 | 35 | 40,000~75,000 | 23.1 |
| 実施例 25 | 75 | 25 | 90,000~126,000 | 28.7 |
| 比較例 4 | 100 | 0 | 1,600~2,400 | 63.2 |
| 比較例 5 | 100 | 0 | 325,000~460,000 | 59.1 |

免疫抑制剤：タクロリムス

ステントの単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体重量：10 μ g/mm

ステント1個当たりの乳酸-グリコール酸共重合体重量：130 μ g

ステント1個当たりの免疫抑制剤重量：130 μ g

乳酸-グリコール酸共重合体/免疫抑制剤=50/50

ステント単位長さ当たり総コーティング重量：20 μ g/mm

表 4

| | 乳酸-グリコール酸共重合体/ 免疫抑制剤重量比 | | 免疫抑制剤重量 (μ g) | ステント単位長さ 当たり総コー ティング重量 (μ g/mm) | 血管閉塞率 (%) |
|--------|-----------------------------|-----------------|-----------------------|---|-----------|
| | 乳酸-グリコー ル酸共重合体 (wt %) | 免疫抑制剤 (wt %) | | | |
| 実施例 17 | 50 | 50 | 130 | 20 | 20.7 |
| 実施例 26 | 30 | 70 | 56 | 14 | 25.5 |
| 実施例 27 | 40 | 60 | 87 | 17 | 19.7 |
| 実施例 28 | 70 | 30 | 303 | 33 | 18.5 |
| 実施例 29 | 80 | 20 | 520 | 50 | 30.1 |
| 実施例 7 | 100 | 0 | 0 | 32.5 | 41.5 |

免疫抑制剤：タクロリムス
ステントの単位長さあたりの乳酸-グリコール酸共重合体重量：10 μ g/mm
乳酸-グリコール酸共重合体組成：乳酸/グリコール酸=85/15
乳酸-グリコール酸共重合体重量平均分子量：90,000~126,000
ステント1個あたりの乳酸-グリコール酸共重合体重量：130 μ g/mm

表 5

| | 免疫抑制剤種類 | ステント1個当たりの 免疫抑制剤重量 (μg) | ステント単位長さ当 たり総コーティング 重量 ($\mu\text{g}/\text{mm}$) | 血管閉塞率 (%) |
|--------|---------|--|--|-----------|
| 実施例 17 | タクロリムス | 130 | 20 | 30.7 |
| 実施例 30 | シロリムス | 130 | 20 | 35.1 |
| 実施例 31 | シクロスポリン | 130 | 20 | 33.2 |
| 実施例 32 | タクロリムス | 130 | 27 | 23.3 |
| 実施例 7 | — | 0 | 32.5 | 41.5 |

実施例 32：実施例 17 の外面に乳酸－グリコール酸共重合体のみの層を付与 ($7\mu\text{g}/\text{mm}$)

ステントの単位長さあたりの乳酸－グリコール酸共重合体重量： $10\mu\text{g}/\text{mm}$

ステント1個当たりの乳酸－グリコール酸共重合体重量： $130\mu\text{g}$

乳酸－グリコール酸共重合体組成：乳酸／グリコール酸＝85／15

乳酸－グリコール酸共重合体重量平均分子量：90,000～126,000

乳酸－グリコール酸共重合体／免疫抑制剤重量比＝50／50

表 1 に示すように、乳酸－グリコール酸共重合体を含まない基材である比較例 1 に対して、乳酸－グリコール酸共重合体のみを含む実施例 1 から 8 および実施例 33、34、比較例 2、3 は、いずれも血管閉塞率が小さく良好な成績だった。特に実施例 1 から 8 では血管閉塞率が 50% 以下とより良好な成績であることから、乳酸－グリコール酸共重合体の重量が、基材の軸方向単位長さあたり $3 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましく、 $7 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることがさらに好ましいことがわかる。

また、乳酸－グリコール酸共重合体を含まない基材である比較例 1 に対して、乳酸－グリコール酸共重合体のみを含む生体留置用ステントであって、該乳酸－グリコール酸共重合体重量が基材の軸方向単位長さあたり $7 \mu\text{g}/\text{mm}$ である実施例 2 および実施例 9 から 14、比較例 2、3 は、いずれも血管閉塞率が小さく良好な成績だった。特に実施例 2 および実施例 9 から 14 では血管閉塞率が 50% 以下と良好な成績であることから、乳酸－グリコール酸共重合体のみを含む生体留置用ステントの場合、乳酸－グリコール酸共重合体における乳酸とグリコール酸のモル比は、乳酸が 50 モル% 以上、85 モル% 以下、グリコール酸が 15 モル% 以上、50 モル% 以下が好ましいことがわかる。さらに、乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量は 5,000 以上、130,000 以下であることが好ましいことがわかる。

表 2 を参照すると、乳酸－グリコール酸共重合体と同重量の免疫抑制剤を有する実施例 15 から 19 では、基材のみである比較例 1 に比べて顕著に血管閉塞率が低下し、この発明の極めて優れた効果を示している。また、実施例 15 から 19 の結果は、乳酸－グリコール酸共重合体のみを含む実施例 6 から 8 および実施例 35 よりも優れた効果を示している。また、これらの結果から、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が基材の軸方向単位長さあたり $3 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることが好ましいことがわかる。さらに、実施例 16 から 18 では血管閉塞率がほぼ 30% 程度とより優れ

た成績をあげていることから、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が、基材の軸方向単位長さあたり $7 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65 \mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることがさらに好ましいことがわかる。

表 3 を参照すると、乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を含む実施例 17 および実施例 20 から 25 は、比較例 4、5 と比べて顕著に血管閉塞率が低下し、優れた効果を示している。従って、乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を含む生体留置用ステントの場合、乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量は 5,000 以上、130,000 以下であることが好ましく、乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比は、乳酸が 50 モル%以上、85 モル%以下、グリコール酸が 15 モル%以上、50 モル%以下の範囲であることが好ましいことがわかる。

表 4 を参照すると、乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を含む実施例 17 および実施例 26 から 29 は乳酸－グリコール酸共重合体のみを含む実施例 7 と比べて血管閉塞率が低下しており、より優れた効果を示している。従って、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比は乳酸－グリコール酸共重合体が 30 重量%以上、80 重量%以下、免疫抑制剤が 20 重量%以上、70 重量%以下の範囲であることが好ましいことがわかる。さらに、実施例 27、28 では血管閉塞率は 20%未満と極めて優れた効果を示していることから、乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比は乳酸－グリコール酸共重合体が 40 重量%以上、70 重量%以下、免疫抑制剤が 30 重量%以上、60 重量%以下の範囲であることがさらに好ましいことがわかる。

また、表 5 を参照すると、乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を含む実施例 17 および実施例 30 から 32 は乳酸－グリコール酸共重合体のみを含む実施例 7 と比べて血管閉塞率が低下し、より優れた効果を示している。従って、乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤による狭窄抑制効果は十分に高いと判断される。中でも実施例 17 および 32 は実施例 30 および 31 と比較

してさらに優れた効果を示していることから、免疫抑制剤はタクロリムスであることが好ましいことがわかる。また、実施例 17 のステントの外面に乳酸ーグリコール酸共重合体のみの外層を設け、タクロリムスの徐放性をコントロールした実施例 32 では実施例 17 を上回る高い効果を示していることから、基
5 材表面に免疫抑制剤を含む乳酸ーグリコール酸共重合体からなる内層を有し、内層の外面に乳酸ーグリコール酸共重合体のみからなる外層を有することが好ましいことがわかる。

産業上の利用可能性

10 以上のごとく、本発明にかかる生体留置用ステントは、生体内で非分解性の材料を含むステントであり、さらに前記ステント表面の少なくとも一部に、好ましくは全表面に乳酸ーグリコール酸共重合体、あるいは乳酸ーグリコール酸共重合体および免疫抑制剤を備えているため、従来の生体留置用ステントにおいて生じる狭窄、再狭窄の発生率を低減させることが可能である。

15

20

25

請求の範囲

1. 略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体を有することを特徴とする生体留置用ステント。
5
2. 前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸－グリコール酸共重合体を有することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の生体留置用ステント。
3. 前記ステントの外表面、内表面および側表面の略全面に乳酸－グリコール酸共重合体を有することを特徴とする請求の範囲第1項に記載の生体留置用ステント。
10
4. 前記乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量が5,000以上、130,000以下であることを特徴とする請求の範囲第1項から第3項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。
5. 前記乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることを特徴とする請求の範囲第1項から第4項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。
15
6. 前記ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることを特徴とする請求の範囲第1項から第5項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。
20
7. 前記ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることを特徴とする請求の範囲第6項に記載の生体留置用ステント。
25

8. 略管状体に形成され、かつ略管状体の半径方向外方に伸長可能であり、かつ生体内で非分解性の材料を含むステントであり、前記ステント表面の少なくとも一部に乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする生体留置用ステント。

5 9. 前記ステントの外表面または内表面のいずれかに乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする請求の範囲第8項に記載の生体留置用ステント。

10 10. 前記ステントの外表面、内表面および側表面の略全面に乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有することを特徴とする請求の範囲第8項に記載の生体留置用ステント。

11. 前記乳酸－グリコール酸共重合体の重量平均分子量が5,000以上、130,000以下であることを特徴とする請求の範囲第8項から第10項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。

15 12. 前記乳酸－グリコール酸共重合体を構成する乳酸とグリコール酸のモル比が、乳酸が50モル%以上、85モル%以下であり、グリコール酸が15モル%以上、50モル%以下であることを特徴とする請求の範囲第8項から第11項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。

20 13. 前記免疫抑制剤がタクロリムス(FK506)、シクロスポリン、シロリムス(ラパマイシン)、アザチオプリン、マイコフェノレートモフェチルもしくはこれらのアナログであることを特徴とする請求の範囲第8項から第12項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。

14. 前記免疫抑制剤がタクロリムス(FK506)であることを特徴とする請求の範囲第13項に記載の生体留置用ステント。

15. 前記ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $3\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $80\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることを特徴とする請求の範囲第8項から第14項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。

5 16. 前記ステントが有する乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量が、前記ステントの軸方向単位長さ当たり、 $7\mu\text{g}/\text{mm}$ 以上、 $65\mu\text{g}/\text{mm}$ 以下であることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の生体留置用ステント。

10 17. 前記乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比が、乳酸－グリコール酸共重合体が30重量%以上、80重量%以下であり、免疫抑制剤が20重量%以上、70重量%以下であることを特徴とする請求の範囲第8項から第16項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。

15 18. 前記乳酸－グリコール酸共重合体および免疫抑制剤の重量比が、乳酸－グリコール酸共重合体が40重量%以上、70重量%以下であり、免疫抑制剤が30重量%以上、60重量%以下であることを特徴とする請求の範囲第17項に記載の生体留置用ステント。

20 19. 前記ステント表面に乳酸－グリコール酸共重合体と免疫抑制剤を有する内層を有し、前記内層の外面に乳酸－グリコール酸共重合体のみからなる外層を有することを特徴とする請求の範囲第8項から第18項のいずれか一項に記載の生体留置用ステント。

1 / 2

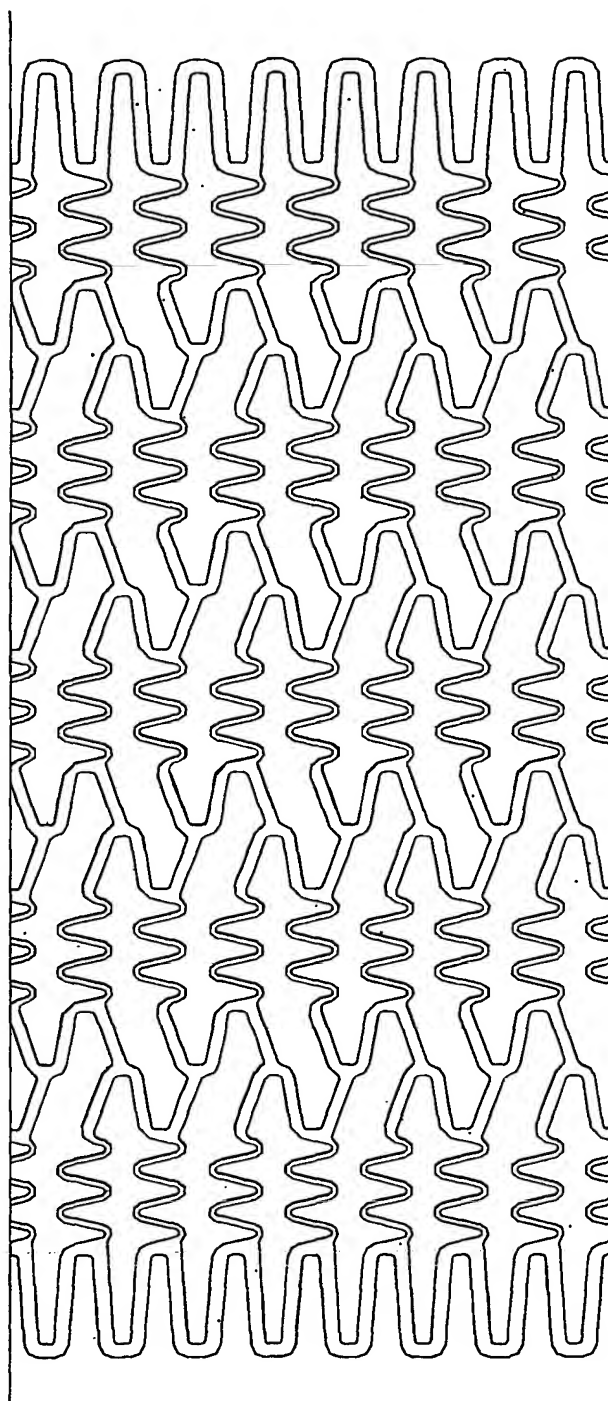


FIG. 1

2 / 2

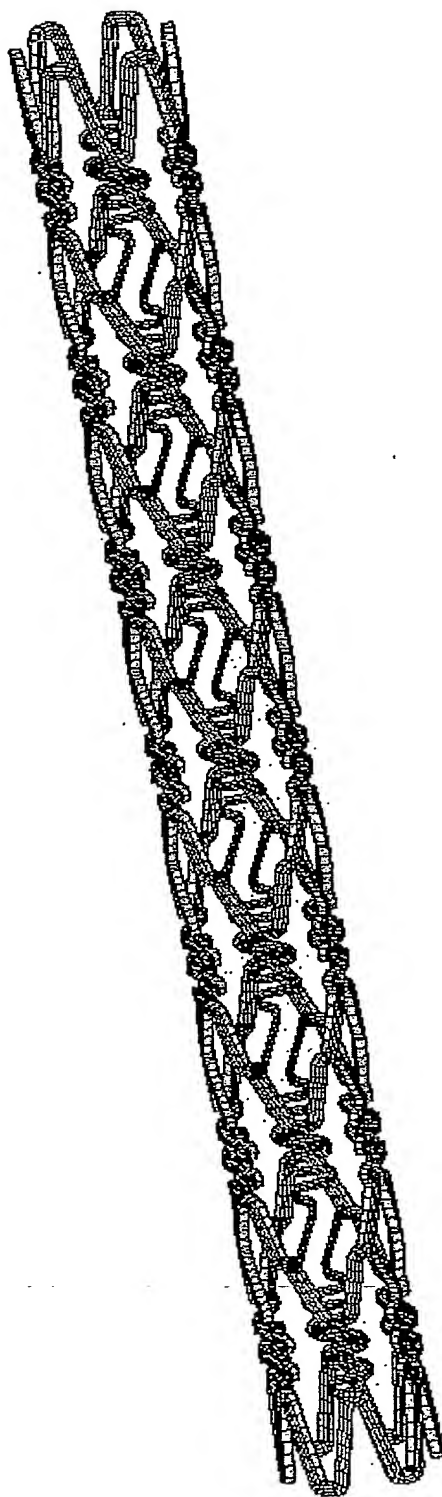


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61M29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61M29/02, A61F2/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyō Shinan Koho 1994-2004
Kōkai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 2002/056790 A2 (AVANTEC VASCULAR CORP.), 25 July, 2002 (25.07.02), Full text; all drawings & JP 2004-523275 A & US 2002/0082679 A1 | 1-19 |
| X | JP 2002-95756 A (Terumo Corp.), 02 April, 2002 (02.04.02), Full text; all drawings & US 2002/0035395 A1 & EP 1159934 A2 | 1-19 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 October, 2004 (20.10.04)

Date of mailing of the international search report
09 November, 2004 (09.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61M29/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61M29/02, A61F2/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2004年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2004年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2004年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | WO 2002/056790 A2 (AVANTEC VASCULAR CORPORA TION) 2002.07.25 全文, 全図 &JP 2004-523275 A &US 2002/0082679 A1 | 1-19 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.10.2004

国際調査報告の発送日

09.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松永 謙一

3E

2925

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | JP 2002-95756 A (テルモ株式会社) 2002.04.02 全文, 全図 &US 2002/0035395 A1 &EP 1159934 A2 | 1-19 |